

Behandlungsergebnisse mit ^{131}J Jod
bei multifokaler Autonomie der Schilddrüse

Hildegunde Heiß

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554624_0103

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VORSTAND: PROF. DR. E. BUCHBORN

Behandlungsergebnisse mit ^{131}Jod
bei multifokaler Autonomie der Schilddrüse

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hildegunde Heiß
aus München
1987

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatteerin: Prof. Dr. C. R. Pickardt

Mitberichterstatte: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.1987

Ich bin sehr dankbar, dass Sie mir die Möglichkeit
gegeben haben, mich an der Arbeit zu beteiligen und
dabei zu lernen.

Die Mitarbeiter des Unternehmens sind sehr
motiviert und engagiert. Ich habe viel von ihnen
gelernt und hoffe, dass ich auch noch viel
von ihnen lernen werde.

Meinen Eltern gewidmet

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. C. R. Pickardt,
die mir mit Rat und Tat stets hilfreich zur Seite
gestanden hat.

Als Unterlagen dienten die Krankenakten aus der Nuklear-
medizinischen Abteilung der Klinik und Poliklinik
für Radiologie der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. J. Lissner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Patientengut und Methode	5
1. Patienten	5
2. Gewichtsbestimmung	6
3. Nomenklatur	7
4. Durchführung der Nachuntersuchung	7
5. Definition des Therapieerfolgs	8
III. Ergebnisse	11
1. Alter und Geschlechtsverteilung	11
2. Behandlungsergebnisse	11
3. Verlaufsbeobachtungen	17
IV. Diskussion	23
V. Zusammenfassung	29
VI. Literatur	30

I. Einleitung

Unter den heute in Mitteleuropa beobachteten Schilddrüsenerkrankungen ist die endemische Struma bei weitem die häufigste (12.32.38.44.49). Obwohl die Pathogenese des Schilddrüsenwachstums unter den Bedingungen des chronischen endemischen Jodmangels nicht eindeutig geklärt ist, ist der Zusammenhang zwischen Jodmangel und Kropfentstehung in der Bundesrepublik Deutschland mehrfach eindeutig gezeigt worden (33.61.). Unabhängig von der Frage, ob das Thyreotrope Hormon (TSH) eine wachstumsfördernde Wirkung auf die Thyreozyten direkt ausübt oder nicht, bleibt der Ausdruck "Anpassungshyperplasie" sinnvoll, wenn man ihn nur auf die Vermehrung von Schilddrüsengewebe bezieht.

Während des Wachstums der Schilddrüse unter den Gegebenheiten des endemischen Jodmangels kommt es nach Untersuchungen von Studer und Mitarb. (64.-66.) zu einer Vermehrung von Schilddrüsengewebe, das unabhängig von der endogenen Stimulation des Organs Jod aufnimmt, Schilddrüsenhormone produziert und sezerniert und aus diesem Grunde als funktionell autonomes Gewebe bezeichnet wird. Abhängig von der Menge dieses autonomen Gewebes und der Jodversorgung des Organismus des betroffenen Menschen kann eine Schilddrüsenüberfunktion resultieren.

Schon 1913 unterschied Plummer zwei Formen der Hyperthyreose: Eine diffus hyperplastische Form mit Exophthalmus (M. Basedow) und die sog. Hyperthyreote Knotenstruma (Plummer's disease), die sich aus einer Jodmangelstruma entwickeln kann (54.55.).

Miller veröffentlichte 1963 und später Untersuchungen, aus denen hervorgeht, daß die euthyreote Knotenstruma sehr häufig autonomes Gewebe enthält (bei seinen Untersuchungen in 66 % der Fälle), daß schließlich die Mengenzu-



nahme des autonomen Gewebes klinisch eine Hyperthyreose auslöst, sobald die autonome Produktion an Schilddrüsenhormon den Gesamtbedarf des Organismus übersteigt (39.40.41.42.).

Obwohl sowohl Plummer als auch Miller unzweifelhaft Zusammenhänge herstellten zwischen ursprünglich euthyreoter Knotenstruma und nachfolgender Hyperthyreose, obwohl Miller klar differenzierte zwischen einer monofokalen und einer multifokalen Autonomie, wurde doch das solitäre, monoklonal entstandene autonome Adenom der Schilddrüse noch vor wenigen Jahren als der Prototyp der Autonomie gesehen (5.23.43.45.).

Erst Studer, Peter, Gerber u.a. gelang es in der letzten Zeit, unser Denken über Wesen und Pathogenese der Autonomie grundsätzlich zu ändern (12.47.65.66).

Obwohl Fialkow (11.) belegt, daß es auch monoklonale Adenome gibt, geht man nach Studer u.a. jetzt grundsätzlich davon aus, daß es sich bei der Autonomie der Schilddrüse in der Mehrzahl der Fälle um eine polyklonale Entstehung aus einzelnen, zur Proliferation prädestinierten Zellen handelt. Unter einem länger andauernden, milden Wachstumsreiz (wie z.B. bei chronischem Jodmangel) kommt es zur Vermehrung dieser verstreuten Zellklone mit nachfolgender Follikelvermehrung. Aus Zellfamilien mit hohem autonomen Jodierungsvermögen (peroxidasereich) entstehen autonome heiße Tochterfollikel. Je nach Verteilungsmuster und Dichte der Follikel kommt es dann zum szintigraphischen Bild des solitären autonomen Adenoms, zu einer multifokalen oder sogar zu einer disseminierten Form der Autonomie. Überschreitet die Hormonproduktion dieser autonomen Follikel den Bedarf des Organismus, wird die Stoffwechsellage hyperthyreot. Szintigraphisch kalte Areale entstehen entweder durch Anhäufung peroxidasearmer Follikel (Neogenese) oder durch degenerative Umwandlung ursprünglich normaler Follikel. Strumaknoten bilden sich durch das Einzwängen

des neu entstehenden Schilddrüsengewebes in ein bindegewebiges Narbennetz.

Sah man früher das autonome Adenom vor allem als monoklonalen Tumor, so betrachtet man es heute als die Extremvariation einer Vielfalt von möglichen Autonomieformen, die von einer locker disseminierten bis zu einer dicht gedrängten Anhäufung von autonom produzierenden "heißen" Follikeln reicht.

Neben dem solitären autonomen "Adenom" der Schilddrüse steht jetzt gleichberechtigt eine multifokale und eine disseminierte Autonomie.

Dieses Umdenken bezüglich Ätiologie und Pathogenese ist auch für die Therapie der Autonomie von entscheidender Bedeutung.

Da die medikamentöse Behandlung (1.2.13.) bei Patienten, die auf dem Boden einer funktionellen Autonomie der Schilddrüse eine Hyperthyreose entwickelt haben, nur die Schilddrüsenhormonsynthese und -sekretion für die Dauer der Therapie zu hemmen vermag, ist diese Behandlung nur zur symptomatischen, jedoch nicht zur kausalen Therapie dieser Patienten geeignet.

Die Ausschaltung des autonom funktionierenden Gewebes muß das Ziel des therapeutischen Handelns sein. Hier steht einmal die chirurgische Sanierung der Schilddrüse (4.10.37.67.) und zum anderen die Behandlung mit ¹³¹Jod zur Verfügung (15.16.19.20.26.29.48.51.). Die Radiojodbehandlung des "unifokalen Autonomen Adenoms" hat sich durch hervorragende funktionelle Ergebnisse bewährt (17.19.27.30.31.53.68.). Eine wichtige Voraussetzung für die positiven Behandlungsergebnisse ist offenbar die Tatsache, daß die Menge des autonom funktionierenden Gewebes bei einer einknotigen Autonomie mit größerer Sicherheit anhand des zweidimensionalen szintigraphischen Bildes abzuschätzen war als die Menge autonomen Gewebes bei multifokaler Autonomie. Daher ließ sich die hochdo-

sierte Radiojodtherapie leichter berechnen, das Behandlungsziel Euthyreose wurde mit ca. 90 %iger Wahrscheinlichkeit erreicht (19.).

Außerdem bestand - wie oben erwähnt - bis vor wenigen Jahren große Unsicherheit in der pathogenetischen Zuordnung der "Hyperthyreoten Knotenstruma" zu den autonom bedingten Schilddrüsenerkrankungen. Daher wurde bei multifokalen und diffusen szintigraphischen Bildern vorsichtiger 6000 rad auf das Volumen der gesamten Schilddrüse berechnet.

Retrospektive Analysen von Krankenunterlagen, in denen die Behandlungsindikation unter der Diagnose "Hyperthyreose" oder "Hyperthyreote Knotenstruma" gestellt wurde, zeigen, daß die Mehrzahl der Patienten mit Hyperthyreoter Knotenstruma die szintigraphischen Kriterien der multifokalen Autonomie der Schilddrüse erfüllten. Retrospektiv ließen sich auch für eine Vielzahl dieser Patienten Autoimmunreaktionen (positive Schilddrüsenantikörper) ausschließen.

Unter diesen Patienten finden sich solche, die mit einer Radiojoddosis von 6000 rad und solche, die als multifokale Autonomie mit 30000/40000 rad pro Gramm speicherndes Gewebe behandelt worden sind. In dieser Arbeit sollen die Behandlungsergebnisse dieser beiden Dosisgruppen verglichen werden.

II. Patientengut und Methode

1. Patienten

Als Grundlage für die Arbeit dienten die Krankenakten der Nuklearmedizinischen Abteilung der Radiologischen Poliklinik Innenstadt, Universität München.

Aus dem Patientengut, das in dem Zeitraum zwischen 1974 und 1979 wegen hyperthyreoter Stoffwechsellage mit Radiojod behandelt worden war, wurden nach szintigraphischen Gesichtspunkten Patienten ausgewählt, bei denen retrospektiv die Diagnose einer multifokalen Autonomie gestellt werden mußte.

Ausschlußkriterien: Nicht miteinbezogen wurden Patienten mit einer eindeutig monofokalen Aktivitätsanreicherung im ^{131}J -Szintigramm, ebenso wenig solche mit einer gleichförmig diffusen Anreicherung. Auf diese Weise wurden eindeutig ausgeklammert alle Patienten mit einem monofokalen autonomen Adenom, alle Fälle der disseminierten Form der Autonomie sowie alle Patienten mit M. Basedow. Zur weiteren Ausgrenzung des M. Basedow wurden Patienten mit Anzeichen einer endokrinen Ophthalmopathie von vornherein nicht berücksichtigt.

Einschlußkriterium: Übrig blieben 166 Patienten mit Hyperthyreosen mit einer ungleichmäßigen multifokalen Aktivitätsanreicherung im Szintigramm.

Von 74 Patienten lagen nach Therapie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Szintigramme und Hormonwertbestimmungen einschließlich TRH-Stimulationstest vor, sodaß das Behandlungsergebnis beurteilbar war.

Die restlichen 92 Patienten waren nicht oder nicht vollständig von uns kontrolliert worden, meistens war die weitere Überwachung der Stoffwechsellage dem jeweiligen Hausarzt übertragen worden.

Von 75 Patienten lagen Adressen vor, sie wurden angeschrieben und zu einer Kontrolluntersuchung gebeten. 28 davon antworteten darauf, sie wurden einbestellt und im Zeitraum von November 1983 bis April 1984 nachuntersucht.

Mit den 74 früher schon kontrollierten und den 28 selbst nachuntersuchten Fällen verfügen wir über 102 gut überschaubare Krankheitsabläufe. Von 7 Patienten, bei denen nach Ersttherapie mit Radiojod wegen einer Rezidivhyperthyreose im Zeitraum von 1980 bis 1984 noch eine oder mehrere zusätzliche Radiojodbehandlungen folgten, wurde auch der weitere Verlauf nach 1980 in die Beobachtungen einbezogen.

Die Hyperthyreosen bei diesen Patienten mit multifokaler Aktivitätsanreicherung im Szintigramm wurden mit unterschiedlichen Radiojoddosen behandelt. Die Primärtherapie erfolgte entweder mit 6000 rad berechnet auf die gesamte Schilddrüse (n = 63) oder mit 30000/40000 rad pro Gramm speicherndes Gewebe (n = 25). Die szintigraphischen Kriterien in beiden Gruppen waren auf Grund der Auswahl identisch.

2. Gewichtsbestimmung

Zur Berechnung der individuellen Radiojodgesamtdosis ist die Abschätzung des Gewichts der autonomen Schilddrüsenbezirke nötig.

In den Jahren vor 1980, als die Sonographie dazu noch nicht zur Verfügung stand, wurde das Schilddrüsen-gewicht an Hand des ¹³¹Jod-Szintigramms am Modell des Rotations-ellipsoids entsprechend folgender Formel berechnet:

$$V_L = a \cdot b^2 \cdot \frac{\pi}{6}$$

V_L entspricht dabei dem Volumen eines Schilddrüsenlap-

pens, a ist die Ausdehnung des Lappens in kraniokaudaler Richtung, b ist die Breite. Das Gewicht errechnet sich durch Multiplikation des Volumens mit dem spezifischen Gewicht des Schilddrüsengewebes von 1,06 g/ml. Das Gewicht der autonomen Schilddrüsenbezirke wurde an Hand des ^{131}I -Jod-Szintigramms analog diesen Berechnungen geschätzt.

3. Nomenklatur

Seit 1.1.1978 wird Aktivität und Energiedosis (Herddosis) offiziell in SI-Einheiten angegeben.

a) Aktivität: 1 Becquerel (Bq) $\hat{=}$ 1 Zerfall/Sekunde

alte Einheit Curie: 1 Ci = $3,7 \times 10^{10}$ Bq

1 mCi = $3,7 \times 10^7$ Bq = 37 MBq

b) Energiedosis: 1 Gray (Gy) $\hat{=}$ 1 Joule/kg

alte Einheit rad: 1 rd = 0,01 Gy

Obwohl heute allgemein entsprechend der SI-Nomenklatur berechnet wird, behalten wir bei dieser Arbeit, die vor allem Therapien vor 1980 umfaßt, die früher üblichen Einheiten bei.

4. Durchführung der Nachuntersuchung

In einer gründlichen Anamnese wurden die Patienten nach noch bestehenden schilddrüsenpezifischen klinischen Beschwerden gefragt.

Jede derzeitige Schilddrüsenmedikation, ob Thyreostatikum oder Hormonsubstitution, wurde mit Handelsnamen und Dosierung auf der Karteikarte vermerkt.

Es folgte die Entnahme einer Blutprobe zur laborchemischen Bestimmung von T_4 , TBG, T_3 und TSH basal, anschlie-

Bend die i.v. Injektion von 1 ml Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) à 200 µg und die Injektion von 20 Megabequerel (MBq) 99 m Tc Pertechnetat.

Nach ca. 10 Minuten wurde mit dem Scanner ein Tc-Szintigramm angefertigt. Regionale intrathyreoidale Impulsraten wurden gemessen und auf die Region maximaler Impulse bezogen.

30 Minuten nach Injektion des TRH wurde nochmals Blut entnommen zur Bestimmung des TSH-Anstiegs im TRH-Stimulationstest.

Folgende Werte wurden radioimmunologisch im Labor bestimmt:

a) Gesamthyroxin (T_4 -RIA)

Normalbereich 4,5 - 10,0 µg/dl

b) Gesamttrijodthyronin (T_3 -RIA)

Normalbereich 80 - 180 ng/dl

c) Thyroxinbindendes Globulin (TBG-RIA)

Normalbereich 1,5 - 2,8 mg/dl

d) Thyroideastimulierendes Hormon (TSH) (56.)

Normalbereich basal 1,0 - 2,8 µE/ml

30 Min. nach Stimulation 3,0 - 18,0 µE/ml

e) Aus den Werten für T_4 und TBG wurde der T_4 /TBG-Quotient berechnet. Er gibt indirekt Auskunft über das Ausmaß der Proteinbindung des Thyroxins im Serum und läßt einen Rückschluß auf das freie Thyroxin zu. (21.25.34.52.).

Normalbereich 1,8 - 5,7

5. Definition des Therapieerfolgs

5.1. Um sich ein möglichst exaktes Bild von der derzeitigen Stoffwechsellage der Patienten machen zu

können, wurden neben den TSH-Werten basal und nach Stimulation auch die peripheren Hormonwerte bestimmt. Der Thyroxinspiegel wurde unter Berücksichtigung des Thyroxinbindenden Globulins interpretiert. Da der TRH-Stimulationstest jedoch als empfindlichster Indikator auch für latente Schilddrüsenfunktionsstörungen gilt (50.70.), wurde er als Grundlage für die Definition des Therapieerfolgs genommen:

- a) Liegt die Stimulierbarkeit zwischen 3,0 und 18,0 $\mu\text{E/ml}$, ist der Patient euthyreot, die Therapie war erfolgreich.
- b) Sind, bei supprimierten Werten für TSH (TSH vor und nach Stimulation $< 1,0 \mu\text{E/ml}$) die peripheren Schilddrüsenhormone erhöht, besteht eine hyperthyreote Stoffwechsellage; die Therapie war insuffizient.

Sind die Werte für T_3 und T_4 zwar nicht erhöht, der TSH-Anstieg nach Stimulation jedoch $< 0,1 \mu\text{E/ml}$ d.h. unter der Nachweisgrenze (totale Suppression), so liegt eine latente, präklinische Hyperthyreose vor.

Liegt bei normalen Hormonwerten der TSH-Spiegel nach Stimulation zwischen 1,0 und 3,0 $\mu\text{E/ml}$, handelt es sich um eine partielle TSH-Suppression. Dieser Zustand kann eine nur partielle funktionelle Rekompensation ausdrücken.

Sowohl die präklinische Hyperthyreose als auch die partielle TSH-Suppression wurden, obwohl der Patient womöglich beschwerdefrei ist, nicht als ausreichender Therapieerfolg gewertet.

- c) Sind die TSH-Werte nach Stimulation höher als 18,0 $\mu\text{E/ml}$, liegt eine posttherapeutische

Hypothyreose vor. Obwohl hier durch die Radiojodtherapie strenggenommen ein irreversibler Schaden induziert wurde, wird dieses Behandlungsergebnis jedoch insofern als Erfolg gewertet als die Hyperthyreose beseitigt wurde. Therapeutische Konsequenzen einer Hypothyreose sollen später diskutiert werden.

5.2. Als zweites Kriterium zur Erfolgsbeurteilung wurde die Radionuklidverteilung im ^{99m}Tc -Szintigramm bestimmt:

- a) War paranoduläres Gewebe vor Therapie supprimiert entsprechend der Definition dekompensierter autonomer Adenome (26.), gilt als Voraussetzung für den Therapieerfolg eine deutliche Rekompensation dieses Gewebes.
- b) War es vor Therapie nicht supprimiert (kompensiertes autonomes Adenom) (26.), verlangten wir eine Aktivitätsverminderung der heißen Areale im Szintigramm, was einer relativen Zunahme der Speicherung im paranodulären Gewebe gleichkommt.

Nur wenn beide Bedingungen (Szintigramm und TRH-Test) für einen Behandlungserfolg zufriedenstellend erfüllt waren, wurde die Stoffwechsellage als euthyreot gewertet.

III. Ergebnisse

Alter und Geschlechtsverteilung

11,6 % der Untersuchten waren Männer.

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Radiojodtherapie betrug 63,8 Jahre, der jüngste Patient war 40, der älteste 79 Jahre alt.

Bei Patienten, die mehrfach mit Radiojod behandelt wurden, wurde das Alter zum Zeitpunkt der ersten Behandlung berücksichtigt.

Behandlungsergebnisse

Tabelle 1 faßt die funktionellen Ergebnisse der Radiojodtherapie bei 88 Patienten zusammen, von denen 63 eine Radiojoddosis von 6000 rad und 25 eine Dosis von 30000/40000 rad pro Gramm speicherndes Schilddrüsengewebe erhielten. Einbezogen sind auch die Patienten, die nach einer ersten Behandlung mit 6000 rad wegen ungenügender Beseitigung der Schilddrüsenüberfunktion einer zweiten bzw. dritten Behandlung mit unterschiedlichen Dosen unterzogen wurden.

Tab. 1.

Dosierung	n	euthyreot	hypo- thyreot	manif. hyperth.	präklin. hyperth.	partielle TSH-Suppr.
6000 rad	63	10	3	25	20	5
30/40000 rad	25	22	2	-	-	1
15000 rad	2	1	-	-	-	1

Die Ergebnisse zeigen, daß nach 6000 rad nur 10 Patienten (15,9 %) euthyreot und drei Patienten (4,8 %) hypothyreot geworden waren, während bei 45 Patienten (71,4 %) die Hyperthyreose nicht beseitigt war: Bei 25 Patienten (39,7 %) persistierte eine manifeste, bei 20 Patienten (31,7 %) eine präklinische Hyperthyreose. Bei 5 Patienten (7,9 %) verblieb eine partielle Suppression der TSH-Sekretion, d.h. die Überfunktion der Schilddrüse war zwar beseitigt, die funktionelle Autonomie jedoch offenbar nicht vollständig ausgeschaltet.

Die Behandlung mit 40000 rad führte in allen 25 Fällen zur Beseitigung der Hyperthyreose. Zwei Patienten waren hypothyreot geworden, einer behielt eine partielle Suppression der TSH-Sekretion.

Subsummiert man Patienten mit posttherapeutischer Euthyreose, solche mit Hypothyreose und solche mit partieller Suppression der TSH-Sekretion unter dem Begriff "befriedigendes Behandlungsergebnis", so wurde dies bei allen Patienten, die 40000 rad erhielten und bei 28,6 % der Patienten, die 6000 rad erhielten, erreicht.

Zwei Patienten wurden primär mit 15000 rad (berechnet auf die gesamte Schilddrüse) behandelt, von denen einer euthyreot wurde und einer eine partielle Suppression der TSH-Sekretion behielt.

Mehrfachtherapie

Tabelle 2 zeigt die endgültigen Therapieergebnisse aller Patienten, die wegen unbefriedigender Beseitigung der Schilddrüsenüberfunktion nach erstmals 6000 rad noch ein- oder mehrmals mit verschiedenen Dosen Radiojod behandelt wurden.

Tab. 2.

Dosierung	n	euthyreot	hypo- thyreot	manif. hyperth.	präklin. hyperth.	partielle TSH-Suppr.
2 x 6000 rad	2	-	-	1	1	-
3 x 6000 rad	1	-	1	-	-	-
1 x 6000 rad 1 x 15000 rad	2	-	-	1	1	-
1 x 6000 rad 1 x 40000 rad	5	3	1	-	-	1
4 x 6000 rad 1 x 40000 rad	1	-	1	-	-	-
2 x 10000 rad 1 x 40000 rad	1	-	1	-	-	-

Insgesamt drei Patienten erhielten zwei- bzw. dreimal 6000 rad pro Gramm Gewebe. Die beiden zweimal behandelten Patienten behielten eine präklinische bzw. manifeste Hyperthyreose; die Patientin mit dreifacher Behandlung wurde nach der letzten Radiojoddosis hypothyreot.

Bei zwei Patienten wurde nach einer erfolglosen Behandlung mit 6000 rad eine Therapie mit 15000 rad nachgeschaltet. Von diesen blieb eine Patientin präklinisch hyperthyreot und eine manifest hyperthyreot.

Bei allen fünf Patienten, die nach der ersten Dosis von 6000 rad mit 40000 rad behandelt wurden, wurde

die Hyperthyreose beseitigt. Eine Patientin behielt eine partielle TSH-Suppression zurück, eine Patientin wurde hypothyreot, drei wurden euthyreot.

Eine Patientin erhielt unter Annahme einer diffusen Hyperthyreose viermal 6000 und zuletzt 40000 rad, sie wurde nach der letzten Radiojoddosis hypothyreot. Eine weitere Patientin erhielt initial zweimal 10000 und schließlich 40000 rad um nach der letzten Dosis hypothyreot zu sein.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Mehrfachbehandlung, daß die Hyperthyreose erst durch eine weitere Einzeithherapie mit 40000 rad ausgeschaltet werden konnte.

Abbildung 1 veranschaulicht die Therapieergebnisse nach 6000 und nach 30000/40000 rad in einem Stabdiagramm.

Abb. 1.a.

6000 rad
(n = 63)

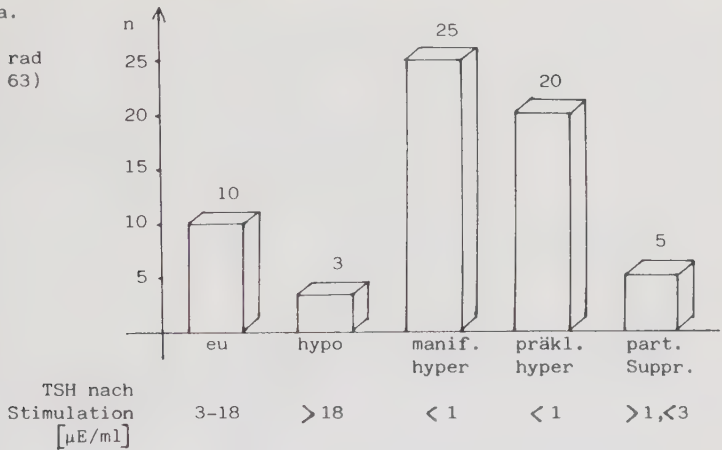
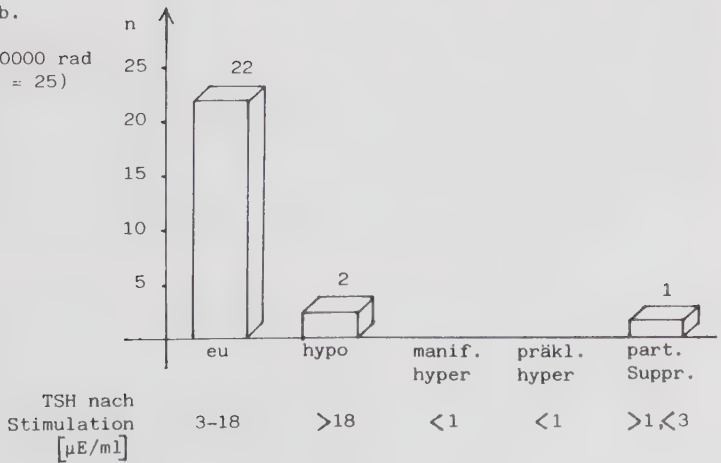


Abb. 1.b.

30/40000 rad
(n = 25)



In Abb. 2 werden die Erfolgs- bzw. Mißerfolgsquoten prozentual dargestellt. Die Gesamtzahl der Patienten mit der jeweiligen Dosis wurde gleich 100 % gesetzt.

Abb. 2.

	eu	hypo	manif.hyper	präkl.hyper	part. Suppr.
6000 rad (n = 63)	15,9 %	4,8%	39,7 %	31,7 %	7,9%
30/40000 rad (n = 25)	88 %				8 % 4 %
	eu				hypo part. Suppr.

Verlaufsbeobachtungen nach Radiojodtherapie

Ergebnisse der Frühkontrolle ohne Verlaufsbeobachtungen

Von insgesamt 45 Patienten liegen Untersuchungsergebnisse vor, die innerhalb des ersten Jahres nach der Radiojodbehandlung erhoben wurden (sog. "Frühkontrolle"); spätere Kontrollen und Nachbehandlungen dieser Patienten wurden außerhalb des Hauses durchgeführt.

Tabelle 3.1 zeigt die Ergebnisse der sog. Frühkontrolle (n=45).

Tab. 3.1.

Dosierung	n	euthyreot	hypo- thyreot	manif. hyperth.	präklin. hyperth.	partielle TSH-Suppr.
6000 rad	29	-	-	13	16	-
40000 rad	16	15	1	-	-	-

29 Patienten wurden mit der niedrigen und 16 Patienten mit der hohen Radiojoddosis behandelt. Die Tabelle zeigt, daß bei keinem der mit einer niedrigen Dosis behandelten Patienten bei der Frühkontrolluntersuchung die Hyperthyreose beseitigt war: 13 mal verblieb eine manifeste, 16 mal eine präklinische Hyperthyreose. Bei allen 16 Patienten nach 40000 rad war jedoch die Schilddrüsenüberfunktion ausgeschaltet worden.

Ergebnisse der Spätkontrollen

Tabelle 3.2 zeigt die Ergebnisse der sog. Spätkontrolle (n=43).

Tab. 3.2.

Dosierung	n	eutyreot	hypo- thyreot	manif. hyperth.	präklin. hyperth.	partielle TSH-Suppr.
6000 rad	34	10	3	12	4	5
40000 rad	9	7	1	-	-	1

Von insgesamt 43 Patienten sind Untersuchungsergebnisse vorhanden, die später als ein Jahr nach Therapie erhoben wurden. 27 von diesen waren zusätzlich auch innerhalb des ersten Jahres nachuntersucht worden.

Von diesen 43 Patienten erhielten 34 die niedrige und 9 die höhere Radiojoddosis. Am Ende der Beobachtungsphase waren nach der niedrigeren Dosis bei 10 Patienten eine normale Schilddrüsenfunktion, bei 3 Patienten eine Hypothyreose nachweisbar; bei 16 Patienten (47 %) bestand weiterhin eine Schilddrüsenüberfunktion: 12 mal als manifeste, 4 mal als präklinische Hyperthyreose. 5 mal verblieb eine partielle Suppression der TSH-Sekretion.

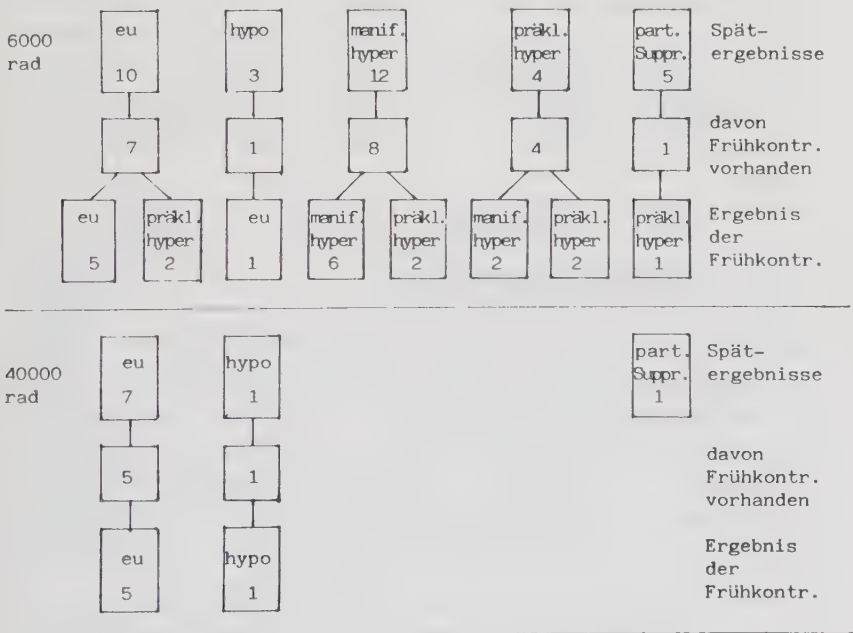
Im Gegensatz dazu waren 7 von 9 mit 40000 rad behandelten Patienten dann euthyreot, 1 Patient war hypothyreot, 1 Patient behielt eine partielle Suppression der TSH-Sekretion.

Vergleich von Früh- und Spätergebnissen

Bei 27 der 43 spätkontrollierten Patienten haben wir zusätzlich Kontrollwerte aus dem ersten Jahr nach Therapie.

Abbildung 3 zeigt nochmals die Ergebnisse der Spätkontrollen (n=43), die Verteilung der zusätzlich vorhandenen Frühkontrollen (n=27) sowie eventuelle Veränderungen der Schilddrüsenfunktionslage dieser mehrfach kontrollierten Patienten im Beobachtungszeitraum.

Abb. 3



Bei 19 der 27 Patienten stimmen, sowohl nach 6000 als auch nach 30000/40000 rad Früh- und Spätergebnisse miteinander überein.

In der Gruppe der mit 6000 rad Behandelten finden sich jedoch 8 Fälle, in denen Früh- und Spätkontrollergeb-

nisse voneinander abweichen: Zweimal entwickelte sich aus einer präklinischen Hyperthyreose eine manifeste Hyperthyreose; im ersten Fall wurde diese 14 Monate nach Therapie diagnostiziert, im andern Fall 24 Monate nach Therapie.

Auch gegenläufige Entwicklungen konnten beobachtet werden: Zweimal flachte eine manifeste zu einer präklinischen Hyperthyreose ab (51 bzw. 69 Monate nach Therapie festgestellt); bei 2 Patienten konnte nach anfänglich präklinischer Hyperthyreose dann nach 74 bzw. 92 Monaten Euthyreose dokumentiert werden. In einem Fall war nach 101 Monaten aus einer präklinischen Hyperthyreose eine partielle Suppression des TSH-Spiegels entstanden. Ein Patient hatte nach anfänglicher Euthyreose 34 Monate nach Therapie eine Hypothyreose entwickelt.

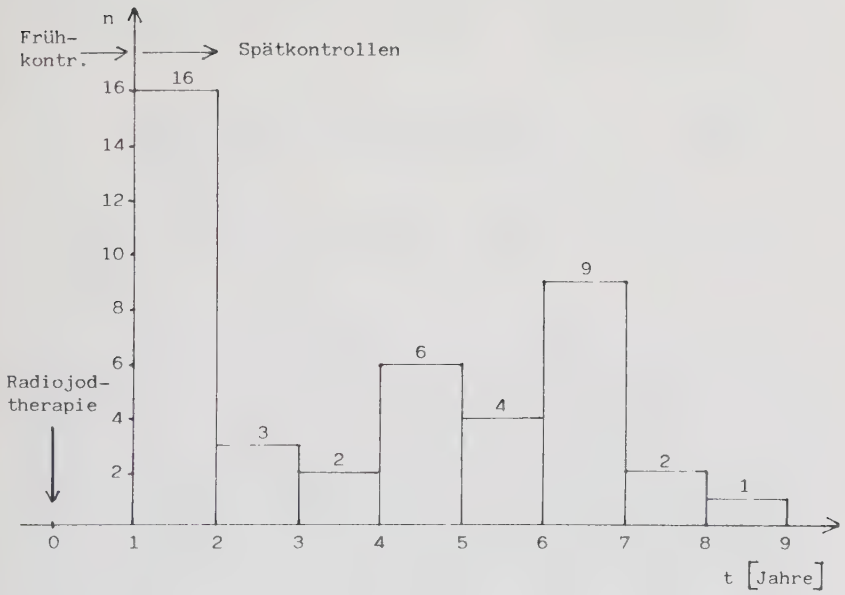
Dauer der Verlaufsbeobachtungen

Definitionsgemäß fallen alle Untersuchungen, die länger als ein Jahr nach Therapie durchgeführt wurden, unter den Begriff "Spätkontrolle".

Der geringste posttherapeutische Abstand betrug hierbei 13 Monate, der längste 8 Jahre und 5 Monate. Der Durchschnittswert liegt bei 47,5 Monaten; das entspricht ungefähr einem Kontrollabstand von 4 Jahren.

Zur besseren Veranschaulichung der Häufigkeit der Kontrollen im posttherapeutischen Zeitraum wurde ein jahresbezogenes Stabdiagramm über die Zeit aufgetragen. Bei mehrfachen Nachuntersuchungen wurde nur die jüngste Kontrolle in die Auswertung einbezogen.

Abb. 4: Verteilung der Spätkontrolluntersuchungen im posttherapeutischen Zeitraum.



Gesondert läßt sich die prozentuale Verteilung der Therapieergebnisse zum Zeitpunkt der Frühkontrollen und zum Zeitpunkt der Spätkontrollen berechnen. Patienten mit Früh- und Spätkontrollen wurden hier in beide Berechnungen miteinbezogen.

- a) Relative Verteilung der Therapieergebnisse zum Zeitpunkt der Frühkontrollen (alle vorhandenen Frühkontrollen)

Abb. 5.a.

	eu	manif. hyper	präklin. hyper
6000 rad (n = 50)	12 %	42 %	46 %
40000 rad (n = 22)	91 %		9 %
	eu		hypo

- b) Relative Verteilung der Therapieergebnisse zum Zeitpunkt der Spätkontrollen

Abb. 5.b.

	eu	hypo	manif. hyper	präkl. hyper	part. Suppr.
6000 rad (n = 34)	29,4 %	8,8%	35,2 %	11,8%	14,7 %
40000 rad (n = 9)	77,7 %			11,1%	11,1%
	eu			hypo part. Suppr.	

IV. Diskussion

Untersuchungen zur Pathophysiologie der funktionellen Autonomie der Schilddrüse von Miller und Mitarbeitern (39.-42.) und Studer und Mitarbeitern (14.65.66.) haben wahrscheinlich gemacht, daß die Knotenstruma mit Hyperthyreose in der Mehrzahl aller Fälle den funktionellen Autonomien und nicht den immunogen bedingten Hyperthyreosen zuzuordnen sind.

Nach Einteilungskriterien der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie aus dem Jahr 1985 (35.) unterscheiden wir bei funktionellen Autonomien zur Zeit

- die unifokale Autonomie (früher autonomes/toxisches Adenom)
- die multifokale und
- die disseminierten Formen

der funktionellen Autonomie der Schilddrüse.

Fortschritte in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen wie die quantitativ auswertbare Schilddrüsenszintigraphie (3.) und die Bestimmung von TSH-Rezeptorantikörpern (60.) haben eine wesentlich bessere differentialdiagnostische Zuordnung der Erkrankungen des einzelnen Patienten, die zu einer Hyperthyreose führen, auch in der Praxis möglich gemacht. Es zeigt sich jedoch, daß die Zuordnungsschwierigkeiten umso größer werden, je diffuser die Radionuklidaufnahme in die Schilddrüse eines hyperthyreoten Patienten ohne endokrine Augensymptome ist. Bei diesen Patienten kann die immunogene Hyperthyreose allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit durch den Nachweis negativer TSH-Rezeptorautoantikörper ausgeschlossen werden.

Die Optimierung der praktischen Diagnostik hat jedoch in den letzten Jahren erst langsam Konsequenzen für die Therapie der Hyperthyreose unterschiedlicher Genese nach sich gezogen. So wurde die Radiojodbehandlung bei Patienten mit einer "Hyperthyreoten Knotenstruma" ohne endokrine Ophthalmopathie bis 1980 in der Regel mit 6000 rad pro Gramm Schilddrüsengewebe durchgeführt. Der Berechnung der Dosis wurde das geschätzte Schilddrüsenvolumen des gesamten Organs zugrundegelegt. Nur wenn mehrere heiße Bezirke im Szintigramm visuell deutlich abgrenzbar waren, wurde die Radiojoddosis auf 30000/40000 rad pro Gramm geschätztes radionuklid-speicherndes Gewebe berechnet. Bei Patienten, die mit 6000 rad pro Gramm Schilddrüsengewebe behandelt worden waren, fiel im klinischen Verlauf die hohe Rate von persistierenden und rezidivierenden Hyperthyreosen auf. Wir haben uns daher entschlossen, Behandlungsergebnisse bei Hyperthyreoter Knotenstruma mit Radiojod in unterschiedlicher Dosierung aus dieser Übergangsphase retrospektiv zu analysieren, um Argumente für den konsequenten Einsatz höherer Radiojoddosen zu sammeln.

Die hier vorgelegten Untersuchungen zeigen, daß bei einzeitiger hochdosierter Radiojodbehandlung bei der Mehrzahl der Patienten eine euthyreote Schilddrüsenfunktion wiederherzustellen war, während bei der primären Behandlung mit 6000 rad pro Gramm Gewebe nur bei etwa 16 % der Patienten ein optimales Ergebnis zu erzielen war. Trotz dieser guten Behandlungsergebnisse sollen im folgenden auch Grenzen und Probleme der Radiojodbehandlung mit 30000/40000 rad pro Gramm Gewebe besprochen werden.

In der Literatur sind bisher keine Ergebnisse der Radiojodtherapie einer multifokalen Autonomie zusammengefaßt. Die vorliegenden Arbeiten grenzen den Morbus Basedow nicht deutlich genug ab, wenn sie von "der

Hyperthyreose" sprechen (20.23.) oder sie beziehen sich auf die unifokale Autonomie (toxisches Adenom) (28.30.31.).

Im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeiten sind die Hypothyreoseraten im hier vorgestellten Krankengut relativ gering. Heinze und Schenk (20.) beobachteten bei 9,8 % ihrer Patienten eine Schilddrüsenunterfunktion. Pronath und Mitarb. (56.) beobachteten bei 13,5 % eine Hypothyreose. Heinze und Hoeschel (23.) veröffentlichten 1984 Untersuchungen mit einer Hypothyreoserate von 3,9 % nach Radiojodtherapie der Struma nodosa und einer Rate von 12,8 % nach Radiojodtherapie einer Struma diffusa mit Hyperthyreose.

In unserem Krankengut war die Hypothyreoserate 4,8 % nach Behandlung von 6000 rad pro Gramm Schilddrüsengewebe und 8 % nach 30000/40000 rad pro Gramm Schilddrüsengewebe, sodaß die Gesamthypothyreoserate bei 5,7 % lag.

Prüft man den Zeitpunkt des Auftretens der Hypothyreose (vgl. Abb. 5 a und b), so zeigt sich, daß eine Frühhypothyreose innerhalb des ersten Jahres nach Therapie mit 6000 rad pro Gramm Gewebe nicht beobachtet wurde; nach 30000/40000 rad war bei 2 von 22 Patienten (9 %) eine Frühhypothyreose aufgetreten.

Wurden die Kontrolluntersuchungen nach dem ersten Jahr durchgeführt, hatten 3 der 34 mit 6000 rad behandelten Patienten (8,8 %) und einer der 9 mit 40000 rad Behandelten (11,1 %) eine Hypothyreose entwickelt.

Die Befunde deuten bei sehr kleinen Fallzahlen darauf hin, daß insbesondere nach den höheren Radiojoddosen keine wesentliche Zunahme der Hypothyreoserate nach dem ersten posttherapeutischen Jahr aufgetreten war. Wir halten eine Hypothyreoserate von etwa 10 %, die nicht höher liegt als nach operativer Sanierung einer multifokalen Autonomie, insbesondere im Hinblick auf die hohe Euthyreoserate, für akzeptabel.

Der Vergleich der Behandlungsergebnisse mit niedriger und hoher Radiojoddosis zeigt (vgl. Tab. 3.1 und 3.2), daß die niedrige Dosierung nur bei einer geringen Patientenzahl zu einer Normalisierung der Schilddrüsenfunktion geführt hat, nämlich nur bei 10 von 34 längerfristig kontrollierten und bei keinem der nur kurzfristig kontrollierten Patienten. Bei allen Patienten, von denen wir nur kurzfristige Kontrollen haben und bei 21 von 34 Patienten, bei denen auch Spätergebnisse vorliegen, bestand eine mehr oder weniger ausgeprägte Schilddrüsenüberfunktion als Zeichen der ineffektiven Behandlung weiter.

Dagegen blieb nur ein Patient nach der hohen Radiojoddosis hyperthyreot.

Folgende Gesichtspunkte lassen aus unserer Sicht eine posttherapeutische Hypothyreose akzeptabler erscheinen als eine persistierende manifeste oder latente Schilddrüsenüberfunktion:

Bei Autonomien der Schilddrüse ist mit einer Spontanremission der Grunderkrankung nicht zu rechnen, obwohl eine jodinduzierte Hyperthyreose bei Autonomien nach Abklingen des Jodexzesses spontan wieder in eine euthyreote Funktionslage remittieren kann. Diese Patienten behalten jedoch in Abhängigkeit von der Jodexposition das Hyperthyreoserisiko. Die Hyperthyreosewahrscheinlichkeit nimmt mit zunehmendem Lebensalter und der Menge autonom funktionierenden Schilddrüsengewebes (42.) sowie dem Jodangebot zu. Die Schilddrüsenüberfunktion bei Autonomie entwickelt sich langsam (42.66.) und wird insbesondere in Form der oligosymptomatischen Altershyperthyreose häufig über längere Zeit übersehen. Bei diesen Patienten ist zusätzlich mit einer höheren Rate an kardiovaskulären Erkrankungen zu rechnen, die mit höherer Wahrscheinlichkeit zu kontrastmittelabhän-

gigen diagnostischen Maßnahmen führen. Resthyperthyreosen können bei diesen Patienten durch die Jodexposition zu einer unter Umständen kritischen Verschlechterung der Schilddrüsenfunktion führen. Darüberhinaus ist die medikamentöse Therapie der Hyperthyreose bei Autonomie keine kausale Therapie.

Auf der anderen Seite ist eine posttherapeutische Hypothyreose in der Regel ein stabiler Zustand, der sich mittels der Thyroxinsubstitution ohne Schwierigkeiten ausgleichen läßt. Die notwendige Thyroxindosis läßt sich zuverlässig mit Hilfe des basalen TSH-Spiegels kontrolliert ermitteln. Aus unserer Sicht ist der einzige Nachteil der Schilddrüsenhormonabhängigkeit in der notwendigen Mitarbeit des Patienten zu sehen. Dieses Argument betrifft jedoch in unverminderter Weise auch die Patienten mit einer persistierenden latenten oder manifesten Hyperthyreose.

Unser Vorschlag ist daher, bei Patienten mit einer Hyperthyreose und einer Struma (multi-) nodosa eine immunogene Hyperthyreose so optimal wie möglich auszuschließen, um dann unter der Verdachtsdiagnose einer Autonomie eine einzeitige Radiojodtherapie mit 30000/40000 rad pro Gramm des autonom funktionierenden Schilddrüsengewebes vorzunehmen.

Dieses Vorgehen erfordert selbstverständlich die Aufklärung des Patienten über die mögliche und bewußt induzierte Schilddrüsenunterfunktion. Der Hinweis auf eine lebenslange Schilddrüsenhormonbehandlung sollte dem Patienten als das kleinere von zwei vorhandenen Risiken erklärt werden, da eine restitutio ad integrum mit den heutigen Behandlungsverfahren nicht möglich ist.

Auch der weiter betreuende "Hausarzt" des Patienten sollte auf die Wahrscheinlichkeit einer posttherapeutischen Hypothyreose bei 10-20 % dieser Patienten aufmerk-

sam gemacht werden, er sollte wissen, daß das erste Behandlungsziel die Beseitigung der Schilddrüsenüberfunktion ist, das auch um den Preis einer ärztlich induzierten Hypothyreose angestrebt werden sollte.

V. Zusammenfassung

Es wurden 102 Patienten nachuntersucht, die wegen "Hyperthyreoter Knotenstruma" im Zeitraum von 1974 bis 1979 mit unterschiedlichen Dosen ^{131}J behandelt worden waren.

Neben einem 99-m-Tc-Szintigramm wurden Hormonwerte T_4 -RIA, T_3 -RIA, der T_4 -/TBG-Quotient und ein TRH-Test als Kontrollkriterium herangezogen.

Bei den mit 6000 rad Behandelten erreichte man in 15,9 % der Fälle Euthyreose, in 4,8 % Hypothyreose, bei 71,4 % persistierte die Schilddrüsenüberfunktion, bei 7,9 % verblieb eine partielle Suppression der TSH-Sekretion. Nach einer hochdosierten Radiojodbehandlung mit 30000 oder 40000 rad ergab sich in 88 % der Fälle Euthyreose, 8 % wurden hypothyreot, bei 4 % persistierte eine partielle TSH-Suppression.

Retrospektiv kann man feststellen: Für die "Hyperthyreote Knotenstruma" ist grundsätzlich eine hochdosierte Behandlung mit 30000/40000 rad erforderlich.

VI. Literatur

1. ASTWOOD, E.B.: Chemotherapy of hyperthyroidism, Harvey Lect. 40 (1944/1945) 195
2. ASTWOOD, E.B.: Hormones and hormone antagonists, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4. Aufl., hrsg. von L.S. Goodman, A. Gilman, Mac Millan, London 1970 (S. 1464)
3. BÄHRE, M., D. EMRICH: Funktionsszintigraphie der Schilddrüse, Akt. Endokr. Stoffw. 4 (1983) 66-71, Thieme Stuttgart New York
4. BAY, V.: Die operative Therapie der Hyperthyreose. Symposium der Sektion Schilddrüse der Dtsch. Gesellschaft für Endokrinologie, Hahnenklee 2.-3.12. 1976
5. COPE, O., R.W. RAWSON, J.W. MAC ARTHUR: The hyperfunctioning single adenoma of the thyroid, Surg. Gynec. Obstet 84 (1947) 415
6. DREXHAGE, H.A., G.F. BOTAZZO, D.DONIACH, L.BITENSKI, G.CHAYEN, (1980): Evidence for thyroid-growth-stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid disease, Cancet II: 287
7. EMRICH, D., M. BÄHRE: Autonomy in euthyroid goitre: Maladaptation to iodine deficiency, Clin. Endocr. 8 (1978) 257
8. EMRICH, D., F. HOTTENBACHER, M. BÄHRE, A. VON ZUR MÜHLEN, R.D. HESCH, J. KÖBBERLING: Pathophysiologie und Diagnostik des Autonomen Adenoms, Med. Klinik 72 (1977) 15-20
9. ERMANS, A.M., C. THILLY, H.L. VIS, F.DELANGE: Permissive nature of iodine deficiency in the development of endemic goiter. In: Endemic goiter, hrsg. von J.B. Stanbury, PAHO, WHO Scient. Publ. No. 193 (1969) S. 101
10. EVERED, D., E.T. YOUNG, W.M.G. TUNBRIDGE, B.J. ORNSTON, E. GREEN, V.B. PETERSON, P.H. DICKINSON: Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism, Brit. Med. J. 1975/I,25
11. FIALKOW, P.W. (1976): Clonal origin of human tumors, Biochim. Biophys. Acta 458:286
12. FREYSCHMIDT, P., H.E. KIRSCHSIEPER: Schilddrüsenerkrankungen, Thieme, Stuttgart, 2. neu bearbeitete und erweiterte Auflage 1981

13. FREYSCHMIDT, P.: Die medikamentöse Therapie der Hyperthyreose, Symposium der Sektion Schilddrüse der Dtsch. Gesellschaft für Endokrinologie, Hahnenklee, 2.-3.12. 1976
14. GERBER, H., H.J. PETER, F. RAMELLI, E. MILONI, M.P. KÖNIG, H. STUDER, R. BERCHTOLD, E. GEMSENJÄGER: Autonomie und Heterogenität der Follikel in der euthyreoten und hyperthyreoten menschlichen Knotenstruma: die Lösung aller Rätsel? Schweiz. med. Wschr.: 113, 1178-1187 (1983)
15. GLANZMANN, C.H., F. KAESTNER, W. HORST: Therapie der Hyperthyreose mit Radioisotopen des Jods: Erfahrungen bei über 2000 Patienten, Klin. Wschr. 53 (1975) 669
16. HAMILTON, J.G., M.H. SOLEY, K.B. EICHORN: The position of radioactive iodine in human thyroid tissue. University California Publ., Pharmacol. (1940) 339
17. HEINZE, H.G., C.R. PICKARDT, P.C. SCRIBA: Das autonome Adenom der Schilddrüse, Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 2223
18. HEINZE, H.G., C.R. PICKARDT, K. HORN: Diagnostik und Therapie des autonomen Adenoms der Schilddrüse, Therapiewoche 27 (1977) 4712
19. HEINZE, H.G., C.R. PICKARDT, G. SWOBODA, K. HORN, F. ERHARDT, P.C. SCRIBA: Schilddrüsenfunktion nach Radiojodresektion des autonomen Adenoms der Schilddrüse, Nucl. Med. (Stuttg.) 16 (1977) 224
20. HEINZE, H.G., F. SCHENK: ^{131}J -Therapie der Hyperthyreose. Behandlungsergebnisse von 1960 - 1974, Nucl. Med. (Stuttg.) 16 (1977) 1
21. HESCH, R.D.: Bestimmung von Thyroxin-bindendem-Globulin in der klinischen Routine, Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 1386
22. HESCH, R.D.: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Funktionsstörungen der Schilddrüse, Klin. Wschr. (1984) 62: 1059-1073
23. HOESCHEL, M., H.G. HEINZE: ^{131}J -Therapie des M. Basedow und der nicht immunogenen Hyperthyreose, Nuklearmedizin 3 (1984) F.K. Schattauer, Stuttgart
24. VAN HOFÉ, S.E., S.G. DORFMAN, R.F. CARETTA, R.L. YOUNG (1978): The increasing incidence of hypothyroidism within one year after radioiodine therapy for toxic diffuse goiter., J. Nucl. Med. 19: 180-148
25. HORN, K., TH. KUBICZEK, R.C. PICKARDT: Thyroxin-binding-globulin. Preparation, radioimmunoassay and clinical significance, Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 208 (1977) 111

26. HORST, W., C. SCHNEIDER, K.J. THIEMANN: Ergebnisse der Radiopapierchromatographie, Szintigraphie und Radiojodelimination bei 58 Fällen von toxischen Adenom der Schilddrüse. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med 66 (1960) 356
27. HORSTER, F.A., E. KLEIN, D. REINWEIN: Indikation und Erfolge einer Radiojodtherapie des toxischen Adenoms. Nucl. Med. IX (1971) 892
28. HORSTER, F.A.: Das autonome Adenom. Tagg. Sektion Schilddrüse der Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Würzburg 12.-13.3.1976
29. KAESTNER, F., R. OTTO, W. ENGELBRECHT: Ergebnisse der Radiojodresektion bzw. Elimination (^{131}J) bei M. Basedow, autonomem Adenom, euthyreoter Struma: Resultate bei 1100 Patienten. Ergebnisse der klin. Nuklearmedizin. Hrsg. von W. Horst u. H.W. Pabst. Schattauer Stuttgart-New York 1971
30. KEMPE, H., G. HOFFMANN: Diagnostik und Behandlung des autonomen Adenoms der Schilddrüse mit Radiojod. Münch. med. Wschr. 115 (1973) 206
31. KINSER, J., H. RÖSLER: Radiojodtherapie des toxischen Adenoms der Schilddrüse, Ther. Umsch. 30 (1973) 726
32. KLEIN, E., J. KRACHT, H.L. KRÜSKEMPER, D. REINWEIN, P.C. SCRIBA: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten, Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 2249
33. KLEIN, E., P.C. SCRIBA, C.R. PICKARDT: Die blande Struma, In: Die Krankheiten der Schilddrüse, hrsg. von K. Oberdisse, E. Klein, D. Reinwein, Thieme, Stuttgart 1980 (S. 504)
34. KLEIN, E: Untersuchungsmethoden der Schilddrüse, In: K. Oberdisse, E. Klein, E. Reinwein: Die Krankheiten der Schilddrüse, Thieme, Stuttgart 1980 (S. 132)
35. KRÜSKEMPER, H.L., K. JOSEPH, J. KÖBBERLING, D. REINWEIN, H. SCHATZ, F.J. SEIF: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten, Neue Fassung der Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Schattauer, Int. Welt 8: 47-49 (1985)
36. LEISNER, B., W. IGL, P.C. SCRIBA: Fortschritte in der Diagnostik der autonomen Schilddrüsenadenome, Akt. Endokr. Stoffw. Band 1, Heft 2, 1980
37. LUNDSTRÖM, B., J. GILLQUIST, B. KARLBERG, B. KÄGEDAL, L. TEGLER: Thyroid function after subtotal resection for hyperthyroidism: a prospective study, Europ. J. clin. Invest. 8 (1978) 47
38. MENG, W.: Schilddrüsenenerkrankungen. VEB Gustav Fischer Verlag, 2. Aufl., Jena 1978

39. MILLER, J.M., R.C. HORN, M.A. BLOCK: The evolution of toxic nodular goiter. Archives of internal medicine Vol 113, Jan. 1964
40. MILLER, J.M., R.C. HORN, M.A. BLOCK: The autonomous functioning thyroid nodule in the evolution of nodular goiter. J. clin. Endocr. 27
41. MILLER, J.M., M.A. BLOCK: Functional autonomy in the multinodular goiter. J. amer. med. Ass. 214 (1970) 535
42. MILLER, J.M.: Hyperthyroidism from the thyroid follicle with autonomous function. Clinics in Endocrinology and Metabolism, Vol. 7, No 1, March 1978
43. MOLNAR, G.D., R.D. WILBER, R.E. LEE, L.B. WOOLNER, F. R. KEATING JR: On the hyperfunctioning solitary thyroid nodule, Mayo clin. Proc. 40 (1965) 665
44. OBERDISSE, K., E. KLEIN, D. REINWEIN: Die Krankheiten der Schilddrüse. Thieme, Stuttgart, 2. Aufl., 1980
45. OBERDISSE, K.: Das autonome Adenom, In: Oberdisse, K., E. Klein, D. Reinwein: Die Krankheiten der Schilddrüse, Thieme, Stuttgart, 1980 (S. 296)
46. ODELL, W.D., J.F. WILBER, W.E. PAUL: Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. J. clin. Endocr. 25 (1965) 1179
47. PETER, H.J., H. STUDER, R. FORSTER, H. GERBER: The pathogenesis of "hot" and "cold" follicles in multinodular goiters. Journal of clinical Endocrinology and Metabolism (1982) Vol 55, No 5
48. PETERSEN, F.: Dosiswirkungsbeziehung bei Radiojodtherapie der Hyperthyreose. Strahlentherapie 151 (1976) 511
49. PFANNENSTIEL, P.: Therapie von Schilddrüsenerkrankungen, Henning Berlin, Grosse Verlag Berlin, 3. Aufl. 1982
50. PICKARDT, C.R., F. ERHARDT, J. GRÜNER, H.G. HEINZE, K. HORN, P.C. SCRIBA: Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei autonomen Adenomen der Schilddrüse. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 152
51. PICKARDT, C.R., G. EINHÄUSER, F. ERHARDT, H.G. HEINZE, P.C. SCRIBA: Schilddrüsenfunktion nach Radiojodtherapie einer Hyperthyreose: Thyroxin, Trijodthyronin und TSH-Antwort nach TRH-Stimulation. Verh. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 82 (1976) 1874
52. PICKARDT, C.R., M. BAUER, K. HORN, TH. KUBICZEK, P.C. SCRIBA: Vorteile der direkten Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Internist (Berl.) 18 (1977) 538
53. PICKARDT, C.R.: Die Behandlung autonomer Adenome der Schilddrüse. Dtsch. med. Wschr. 103 (1978)

54. PLUMMER, H.S.: The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. *Amer. J. Med. Sci* 146: 790 (1913)
55. PLUMMER, H.S.: The function of the thyroid gland containing adenomatous tissue. *Trans. Ass. Amer. Physicians* 43: 159 (1928)
56. PRONATH, A., G. BUTTERMANN, W. DIRR, H.W. PABST: Ergebnisse der ¹³¹J-Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Münch. med. Wschr.* (1981) 123: 1970
57. REINERS, CHR., W. BECKER, W. SPIEGEL, W. BÖRNER, H.A. MÜLLER: Schilddrüsendiagnostik: Nutzen von Sonographie, Szintigraphie und Punktionsszytologie für die Praxis. *Int. Welt* 9 (1986) 10: 294 Schattauer Stuttgart New York
58. REINWEIN, D.: Introductory survey on the regulatory system. In: *Regulation of Thyroid Function*, hrsg. von E. Klein, D. Reinwein, Schattauer, Stuttgart 1976 (S. 1)
59. RÖSLER, H.: Radiojodbehandlung beim M. Basedow. *Schweiz. med. Wschr.* 106 (1976) 1215-1218
60. SCHLEUSENER, H., J. HENSEN, R. FINKE, K. BADENHOOP, U. BOGNER, K. KOPPENHAGEN, P. KOTULLA: Klinische Aussagefähigkeit des Radioliganden-Rezeptor-Versuches für TSH-Rezeptor-Antikörper. *Akt. Endokr. Stoffw.* 5 (1984) 124-129, Thieme Stuttgart New York
61. SCRIBA, P.C.: Jodsalzprophylaxe. *Therapiewoche* 27 (1977) 4687-4693
62. SCRIBA, P.C., W. BÖRNER, D. EMRICH, R. GUTEKUNST, J. HERRMANN, K. HORN, M. KLETT, H.L. KRÜSKEMPER, P. PFANNENSTIEL, C.R. PICKARDT, CHR. REINERS, D. REINWEIN, H. SCHLEUSENER: Schilddrüsenfunktionsdiagnostik und die Diagnose von Schilddrüsenkrankheiten. Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, 1985. *Int. Welt* 8: 50-57, 78-86 (1985)
63. STANBURY, J.B., G.L. BROWNELL, D.S. RIGGS, H. PERINETTI, J. HOIZ, E.B. DEL CASTILLO: *Endemic Goiter. The adaptation of man to iodine deficiency.* Harvard University Press, Cambridge 1954
64. STUDER, H.: Die Regulation der Schilddrüsenfunktion bei Jodmangel. *Schweiz. med. Wschr.* 96 (1966) 711
65. STUDER, H., H.R. HUNZIKER, C. RUCHTI: Morphologic and functional substrate of thyrotoxicosis caused by nodular goiters. *Amer. J. Med.* 65 (1978) 227
66. STUDER, H., F. RAMELLI: Simple Goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. *Endocr. Reviews* (1982) Vol 3, No 1

67. THOMAS, C.G.: Treatment of hyperthyroidism: Surgery. In: The Thyroid, 3. Aufl., hrsg. von S.C. Werner, C.H. Ingbar, Harper and Row, New York (1971) S. 690
68. TOSCH, U., E. MOSER, U. BÜLL: Ergebnisse der Radiojodbehandlung autonomer Schilddrüsenadenome unter Berücksichtigung regionaler Jodkinetik und paranodulärer Speicherung. Nucl. Med. Band 22, Heft 4 (1983)
69. VALENTE, W.A., P. VITTI, M. ROTELLA, M.M. VAUGHAM, M. A. SALVATORE, E.F. GROLLMAN, F.S. AMBESI-IMPIONBATO, L.D. KOHN (1983): Antibodies that promote thyroid growth. New Engl. J. Med. 309: 1028-1034
70. WENZEL, K.W., H. MEINHOLD, H. SCHLEUSENER, H. BOTSCH: Verbesserte Beurteilungskriterien des autonomen Adenoms der Schilddrüse: Trijodthyroninkonzentration im Serum, funktionelle Definition durch den TRH-Test. Dtsch. med. Wschr. 27 (1974) 1465

Lebenslauf

Am 22. Dezember 1958 wurde ich, Hildegunde Kathinka Maria Heiß, als Tochter des Zahnarztes Dr. Hubert Heiß und seiner Frau Irmgard, geb. Schlegel, in München geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in Vilshofen/Donau und besuchte hier auch von 1965 bis 1969 die Volksschule Ritter-Tuschl. Anschließend trat ich in das Neusprachliche Gymnasium Vilshofen über und legte hier im Mai 1978 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1979 nahm ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Studium der Zahnheilkunde auf. Das Staatsexamen absolvierte ich im Januar 1985.

Seit Juni 1985 arbeite ich als Assistenz Zahnärztin in der Zahnarztpraxis Dr. Otto Mühlbauer, Regensburg.

